

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Numéro de publication:

0 375 520  
A1

②

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

② Numéro de dépôt: 89403488.3

③ Int. Cl.<sup>5</sup> A61K 9/16, A61K 7/00

② Date de dépôt: 14.12.89

③ Priorité: 20.12.88 LU 87410

④ Date de publication de la demande:  
27.06.90 Bulletin 90/26

⑤ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

⑦ Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE  
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.  
Groupement d'Intérêt Economique dit:  
Sophia Antipolis  
F-06560 Valbonne(FR)

⑦ Inventeur: Schaefer, Hans  
Villa La Bergerie Chemin de la Constance  
F-06600 Antibes(FR)  
Inventeur: Watts, Francine  
33, Rue des Abris  
F-06620 Le Bar sur Loup(FR)  
Inventeur: Papantoniou, Christos  
17, Rue des Basserons  
F-95160 Montmorency(FR)  
Inventeur: Mahieu, Claude  
90, Avenue de Villiers  
F-75017 Paris(FR)

⑦ Mandataire: Peusset, Jacques et al  
Cabinet Peusset 68, rue d'Hauteville  
F-75010 Paris(FR)

⑥ Composition cosmétique ou pharmaceutique contenant des microsphères de polymères ou de corps gras chargées d'au moins un produit actif.

⑥ L'invention concerne une composition pharmaceutique ou cosmétique pour application topique, contenant, dans un véhicule approprié, des microsphères de polymères ou de corps gras chargées d'au moins un produit actif, caractérisée par le fait qu'au moins 80 % des microsphères utilisées ont un diamètre compris entre 3  $\mu\text{m}$  et 10  $\mu\text{m}$ .

EP 0 375 520 A1

**COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE CONTENANT DES MICROSPHERES DE POLYMERES  
OU DE CORPS GRAS CHARGEES D'AU MOINS UN PRODUIT ACTIF.**

La présente invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant des microsphères de polymères ou de corps gras chargées d'au moins un produit actif dans un véhicule approprié.

Il est connu, dans l'état de la technique, de préparer des microcapsules dans lesquelles le principe actif est enfermé et n'est pas en contact avec le milieu extérieur (voir notamment le brevet français 2 218 086 et le brevet européen 316 054). Cependant, au moment de l'application, la micro-capsule peut se briser prématûrement et libérer immédiatement le principe actif.

Il est également connu de préparer des polymères naturels ou synthétiques sous forme de microsphères par réticulation de ces polymères en suspension. Un procédé de fabrication de microsphères de poly- $\beta$ -alanine est, par exemple, décrit dans le brevet français 2530250. Il est aussi connu de préparer des microsphères de corps gras.

On sait aussi que ces microsphères sont susceptibles de se charger en produits chimiques, en particulier en produits actifs (voir notamment le brevet français précité et le brevet des Etats-Unis d'Amérique 4690825). Dans la présente demande, on entend par produit actif tout produit ayant une activité du point de vue cosmétique ou pharmaceutique. Le produit solide constituant la microsphère peut, en effet, servir de support absorbant ou adsorbant, ou encore, de liant pour de nombreux produits chimiques (voir le brevet européen 211 298). Les microsphères chargées en produits actifs sont utilisées dans un véhicule approprié dans lequel le support solide constituant les microsphères est très peu ou pas du tout soluble. Ce véhicule peut être une solution aqueuse ou une phase huileuse.

Une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant de telles microsphères chargées de produit(s) actif(s) dans un véhicule approprié est utilisable pour amener des médicaments en un point déterminé du corps, en particulier par application sur la peau. Cependant, l'application topique n'a généralement pas l'efficacité désirée car l'épiderme forme barrière.

Selon la présente invention, on a trouvé que, si les microsphères de la composition cosmétique ou pharmaceutique sont choisies dans une gamme de dimensions particulière, l'efficacité du produit actif qu'elles contiennent est, de façon très inattendue, fortement augmentée. Les études menées par la société déposante ont permis de constater que cette amélioration considérable était liée à la pénétration des microsphères dans les follicules sébacés.

La présente invention a donc pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique pour application topique contenant, dans un véhicule approprié, des microsphères de polymères naturels ou synthétiques ou de corps gras de point de fusion supérieur à 50 °C chargées d'au moins un produit actif, caractérisée par le fait qu'au moins 80 % en poids des microsphères utilisées ont un diamètre compris entre 3  $\mu\text{m}$  et 10  $\mu\text{m}$ .

En effet, les microsphères ayant un diamètre dans la gamme définie ci-dessus, pénètrent dans le follicule sébacé mais peu dans la peau. Lesdites microsphères atteignent donc sélectivement et progressivement le canal folliculaire où le produit actif, qu'elles portent, diffuse dans le canal folliculaire et les tissus environnants. Par contre, le support, qui constitue la microsphère, est ensuite rejeté grâce à l'écoulement du sébum et/ou à la pousse du poil. On évite ainsi toute réaction indésirable de l'organisme vis-à-vis du composé solide constituant les microsphères.

Il faut noter que, lorsque les microsphères ont un diamètre inférieur à 3  $\mu\text{m}$ , elles pénètrent aussi dans les canaux folliculaires mais également dans la couche cornée, en concentration élevée. Or, ce relargage du principe actif dans la couche cornée, dans le cas de préparations anti-acnéiques par exemple, se traduit par l'apparition d'effets secondaires indésirables dans la mesure où le produit actif est libéré dans les zones de peau saine touchées par l'application, qui entourent les canaux folliculaires; tandis que, dans le cas de médicaments à action par voie systémique, le produit actif est libéré dans une zone non vascularisée où, de plus, intervient la barrière cornée. Le relargage du principe actif dans la couche cornée correspond donc globalement, dans les deux cas, à une réduction d'efficacité de la composition. Lorsque les microsphères ont un diamètre supérieur à environ 10  $\mu\text{m}$ , elles restent pour la plupart localisées sur la surface de la peau sans y pénétrer, d'où une inefficacité de l'application topique puisque le produit actif ne peut être relargué que sur la couche cornée. Dans les deux cas, le ciblage des produits actifs est nettement inférieur à celui que l'on obtient en mettant en oeuvre l'invention.

En d'autres termes, l'invention propose de sélectionner la dimension des microsphères de façon à favoriser leur pénétration sélective dans les follicules sébacés; dans le cas de l'acné, le produit actif est ainsi amené spécifiquement sur les zones-cibles sans effets secondaires indésirables sur les zones de peau saine entourant les canaux folliculaires; dans le cas où le produit actif est un médicament ayant une action

par voie systémique, le canal folliculaire constitue une voie d'administration générale très efficace dans la mesure où la diffusion du produit actif dans ce compartiment débouche sur une région très vascularisée.

Il n'était pas évident que les microsphères susceptibles de pénétrer dans le follicule pileux devaient avoir les dimensions définies ci-dessus. En effet, le diamètre moyen des orifices pilo-sébacés est compris dans une gamme dimensionnelle tout à fait différente de celle indiquée ci-dessus pour les microsphères par exemple, sur le front, ce diamètre moyen est compris entre 52  $\mu\text{m}$  et 82  $\mu\text{m}$ . Chez l'homme, la surface des orifices pilo-sébacés situés sur le front est d'environ  $0.002 \text{ mm}^2$  (W.J. Cunliffe, W.D.H. Perera, P. Thackray, M. Williams, R.A. Forster and S.M. Williams, British Journal of Dermatology, 1976, 95, 153). En supposant que le contour du canal folliculaire est à peu près circulaire, on peut estimer, d'après cet article, le diamètre moyen des orifices pilo-sébacés à 50,5  $\mu\text{m}$ . Celui-ci, redéterminé par la demanderesse par mesure de la taille des orifices pilo-sébacés situés sur la peau du front de six volontaires sains, est trouvé compris entre 52  $\mu\text{m}$  et 82  $\mu\text{m}$  (voir étude décrite dans l'essai B de la présente demande). Cette différence considérable entre la gamme des diamètres des orifices pilo-sébacés et la gamme des diamètres des microsphères efficaces rendait l'invention particulièrement surprenante pour l'homme de métier. Ce caractère surprenant est d'ailleurs confirmé par le fait que, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique 4690825 précité, les indications dimensionnelles fournies ne visent que des microsphères ayant des diamètres compris entre 10 et 100  $\mu\text{m}$ .

On peut sélectionner les microsphères ayant la dimension désirée par tamisage, notamment en milieu humide, des microsphères obtenues par un procédé donnant des microsphères ayant une gamme de dimensions plus étendue. On peut également obtenir des microsphères dont les dimensions sont contenues dans la gamme désirée en orientant convenablement le procédé de fabrication des microsphères. On peut, par exemple, ajuster la taille des microsphères en choisissant le solvant de polymérisation, l'agent de réticulation, ou en modifiant la vitesse et le temps d'agitation du milieu réactionnel. Ces différentes modifications font partie de l'état de la technique et/ou sont du domaine de l'homme de l'art.

Les polymères naturels ou synthétiques utilisables pour la fabrication des microsphères de la composition de la présente invention, sont choisis parmi ceux susceptibles d'être appliqués sur la peau sans effet indésirable et susceptibles de former des microsphères ayant les dimensions désirées. Ils doivent également être compatibles avec le produit actif utilisé.

Les polymères utilisables dans les compositions de la présente invention, peuvent avantageusement être choisis parmi :

- les polymères à base de styrène, tels que le polystyrène ;
- les polymères à base de  $\beta$ -alanine, tels que la poly- $\beta$ -alanine ;
- les polymères dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique ;
- les polyesters dérivés de l'acide lactique et/ou glycolique ;
- les protéines réticulées
- . soit par le glutaraldéhyde ou par un dichlorure d'acide tel que le chlorure de térephthaloyle,
- . soit en présence d'un activateur tel qu'un carbodiimide ;
- les protéines coagulées par la chaleur (albumine).

De préférence, les polymères utilisables sont choisis parmi les polymères à base de poly- $\beta$ -alanine et les polyesters dérivés de l'acide lactique ou glycolique.

Les corps gras utilisables peuvent être choisis parmi :

- les dérivés d'alcools et d'acides gras, tels que la tristéarine, les triglycérides semi-synthétiques ou le monostéarate de glycérol ;
- les alcools gras tel que l'alcool cétylique.

De préférence, les corps gras utilisables sont choisis parmi les corps gras ayant un point de fusion compris entre 50 °C et 100 °C environ.

Les produits actifs utilisables dans la composition selon l'invention sont ceux susceptibles d'être appliqués sur la peau. Ils peuvent être choisis parmi :

- les agents de traitement de l'acné tels que les composés à action de type rétinoïde (vitamine A, acide rétinoïque ou ses dérivés) ;
- le peroxyde de benzoyle ;
- les facteurs de croissance de nature peptidique, tels que le facteur de croissance épidermique (EGF) ou protéinique ;
- les agents de raffermissement de la peau tels que le nicotinate de benzyle ;
- les agents de traitement des cheveux, en particulier, les agents anti-chute ou de repousse des cheveux, tels que le minoxidil, et les antiseborrhéiques comme la S-carboxyméthylcystéine ou l'octapirox ;
- les antifongiques, comme la nystatine ou l'econazole ;
- les astringents, tels que le chlorure d'aluminium ;

- les antibiotiques, tels que l'érythromycine et la tétracycline ;
- les anti-viraux, tels que la vidarabine ;
- les antihypertenseurs, tels que le chlorhydrate de clonidine ;
- les anti-angineux, tels que la nitroglycérine ;
- 5 - les vasodilatateurs, comme la bradikynine ;
- les agents de traitement des maladies cardiovasculaires, tels que les peptides du groupe des tachykines, par exemple, la "substance P" ;
- les agents anti-inflammatoires, comme l'aspirine ou l'hydrocortisone et ses dérivés ;
- les anti-allergènes, tels que les chromoglycates ;
- 10 - les antiprurigineux, tels que les dérivés de la phénothiazine ;
- les neurostimulants, tels que la caféine ou la théophylline ;
- les agents antidépresseurs, tels que les sels de lithium et, plus particulièrement, le carbonate de lithium ;
- les composés naturels utilisés en recherche neurobiologique, tels que la capsaïcine ;
- les anesthésiants, tels que la lidocaïne et la procaïne.
- 15 - les stéroïdes hormonaux tels que le 17- $\alpha$ -oestradiol et le 17- $\beta$ -oestradiol.

Le véhicule approprié est sous forme aqueuse ou sous forme d'huile.

Le véhicule sous forme aqueuse peut être un gel aqueux obtenu à l'aide d'un agent gélifiant, tel que l'acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale "Carbopol" par la société "Goodrich BF", ou les dérivés cellulaires vendus sous la dénomination commerciale "Klucel" par la 20 société "Hercules" ; ou un gel hydroalcoolique contenant par exemple du propyléneglycol. On peut également utiliser une solution aqueuse lipophile telle qu'une solution aqueuse de silicones.

Les huiles utilisables comme véhicules sont des huiles liquides ou semi-solides tels que les triglycérides d'acides gras en C8-C10, et leurs mélanges, la vaseline, l'huile de vaseline, la lanoline.

Le pH du véhicule est, de préférence, ajusté à une valeur basique.

25 Le véhicule est sous forme de liquide, de gel, de crème, de pâte, de pommade ou de poudre sèche. Pour obtenir une pâte, une pommade ou un onguent, on ajoute un excipient, tel que le polyéthylène-glycol, une cire, telle qu'une cire d'abeille, ou de la lanoline.

De façon générale, les compositions cosmétique ou pharmaceutique selon la présente invention, contiennent de 1 % à 40 % en poids de microsphères, dont au moins 80 % ont des diamètres compris 30 entre 3 et 10  $\mu\text{m}$ .

Elles contiennent également de 0,05 % à 60 % en poids de produit actif.

Les microsphères sont fabriquées par tout procédé connu. Les microsphères de polystyrène sont largement commercialisées. Celles de poly- $\beta$ -alanine peuvent, par exemple, être préparées selon les procédés décrits dans le brevet français 2530250.

35 Pour introduire le produit actif dans la microsphère, on dissout le produit actif dans un solvant ou un mélange de solvants ayant une affinité suffisante vis-à-vis du composé constituant les microsphères. Parmi les solvants appropriés, spécialement pour les sphères de poly- $\beta$ -alanine, on peut citer, par exemple, l'eau, le glycérol, l'éthanol, le diéthylène-glycol, l'acétone et en général, les solvants organiques miscibles à l'eau.

40 Lorsque l'on a utilisé un solvant pour obtenir les microsphères chargées de produit actif, on peut utiliser lesdites microsphères telles quelles ou après élimination du solvant qui y subsiste. Ce solvant peut y avoir subsisté comme solvant du produit actif et/ou comme agent de gonflement de la microsphère elle-même lorsque le polymère, dont elle est constituée, est susceptible de gonfler dans ledit solvant. Lorsque les microsphères sont utilisées après élimination du solvant, le produit actif reste néanmoins, au séchage, piégé dans (ou : sur) la microsphère. Le gonflement du polymère, par un solvant, conduit à des 45 microsphères sous forme de gel, sous réserve que la quantité de solvant ne dépasse pas certaines limites, qui sont différentes selon le polymère constituant les microsphères. Les microsphères chargées d'au moins un produit actif, séchées ou non, sont mélangées au véhicule choisi.

La composition cosmétique ou pharmaceutique obtenue est appliquée de façon usuelle sur la peau, de préférence avec un léger massage. Dans une variante, les microsphères sont chargées d'un produit actif 50 sous forme ionisée : dans ce cas, après application de la composition sur la peau, le relargage du produit actif peut être accéléré par ionophorèse.

Les exemples donnés ci-dessous, à titre purement illustratif et non limitatif, permettront de mieux comprendre l'invention. Les essais A, B et C sont des mesures fournies pour expliquer la remarquable efficacité des compositions selon l'invention.

55

Essai A :

Dans cet essai, on évalue la taille des orifices pilosébacés chez l'homme. Cette étude a été effectuée chez six volontaires sains (trois hommes et trois femmes) âgés de 25 à 35 ans et elle a été faite sur la peau du front.

Après avoir soigneusement nettoyé au savon une zone de peau d'environ 2 cm<sup>2</sup>, on choisit un colorant (coloration directe "L'OREAL RENOVATIVE", brun profond, commercialisé par la société dite "l'OREAL") et on l'applique, pendant quinze minutes, sur la partie latérale gauche ou droite du front de chaque sujet. A la fin du temps de pose, la zone colorée est nettoyée avec un peu d'eau, afin d'éliminer l'excès de colorant. Cette zone est photographiée avec un montage macrophotographique réalisé à l'aide d'un appareil Olympus. Cet appareil permet d'effectuer des photographies standardisées de la zone à analyser (même distance et même grossissement pour tous les sujets). Le colorant utilisé n'est plus visible 24 heures après l'application.

La distribution de tailles des orifices pilo-sébacés est réalisée par analyse d'image à l'aide de l'appareil "Quantimet 520" de la Société "Cambridge Instruments", à partir de diapositives du front. L'appareil mesure la surface S des embouchures de follicule et calcule le diamètre D de chaque follicule d'après la formule :

$$D = 2 (S, \pi)$$

Les résultats sont donnés dans le tableau I ci-après.

Le diamètre moyen des follicules est trouvé compris entre 52 µm et 82 µm pour l'ensemble des sujets étudiés.

20

#### Essai B :

Des essais ont été effectués pour mettre en évidence la relation entre la taille des microsphères et leur pénétration à travers la couche cornée et les follicules de la peau humaine.

25 Ces essais ont utilisé des microsphères de polystyrène fluorescentes de différents calibres entre 1 µm et 24 µm ayant les caractéristiques données dans le tableau II ci-après. Ces lots de microsphères de polystyrène ont été mis en suspension à 10 % en poids dans un mélange de triglycérides d'acides gras en C8-C10 commercialisés sous la marque "Mygliol 812" par la société "Dynamit Nobel" ; les tests ont été réalisés sur de la peau de lifting du visage de patientes âgées de 44 à 66 ans.

TABLEAU I

35	SUJET N°	SEXE	FOLLICULES SURFACE	DIAMETRE (µm)		
				Moyenne +/- Ecart-Type	<90%	<95%
40	1	M	105	82 +/- 34	<128	<150
	2	F	102	68 +/- 42	<120	<141
	3	F	111	82 +/- 43	<133	<158
	4	F	116	52 +/- 25	<87	<99
	5	M	108	79 +/- 37	<128	<143
	6	M	68	79 +/- 31	<124	<132

50

55

TABLEAU II

5	Diamètre moyen*		Référence des microsphères de POLYSCIENCES INC	Type de fluorescence**		
	Ecart-type*					
	( $\mu\text{m}$ )	( $\mu\text{m}$ )				
10	Valeur exacte	Valeur arrondie				
10	0,91	1	0,06	jaune-vert		
	1,17	1	0,04	bleu brillant		
	3,1	3	0,1	jaune-vert		
	6,83	7	0,2	jaune-vert		
	7,0	7	0,3	jaune-vert		
15	9,13	9	0,6	jaune-vert		
	9,55	10	1,53	jaune-vert		
	23,8	24	4,2	jaune-vert		

\* Les analyses de tailles de ces étalons de granulométries ont été fournies par OSI (POLYSCIENCES INC.).

20 \*\* Type de fluorescence : (voir tableau III).

TABLEAU III

30	Fluorescence	Excitation	Emission
		max.	max.
		(nm)	(nm)
	Bleu brillant	365	468
	Jaune-vert	458	540

35

Les applications sont réalisées, environ 4 heures après l'excision chirurgicale, sur de la peau de visage non congelée (conservation à 4°C en chambre froide). La peau est débarrassée de son tissu sous-cutané à l'aide d'un scalpel, puis légèrement étirée et épinglee sur un support recouvert d'aluminium. La surface cutanée est soigneusement nettoyée par essuyage avec un mouchoir en papier, suivi d'un léger "stripping" réalisé avec du ruban adhésif vendu sous la dénomination commerciale "Tranispore". Les différentes suspensions de microbilles sont alors appliquées avec une spatule en verre durant 15 minutes, avec 5 minutes de massage, à l'intérieur de sites d'application de 2,5 cm<sup>2</sup> délimités par des rondelles en plastique collées par une colle à base de polymère de cyanoacrylate, commercialisée sous la dénomination de "Cyanolit". A la fin du temps d'application, l'excédent de produit n'ayant pas pénétré dans la peau est enlevé avec un coton-tige suivi de trois applications très légères, à la surface de la peau, d'un morceau de ruban adhésif de dénomination commerciale "Transpore" (adhérant peu à la peau et ne provoquant pas de délamination de la couche cornée). Des biopsies des sites d'application, ainsi que d'une zone de peau témoin sans application, sont prélevées avec un emporte-pièce "Punch biopsy" de 6 mm de diamètre et congelées dans de l'azote liquide. La pénétration des microbilles dans la couche cornée et les follicules est alors mise en évidence, au microscope optique à fluorescence (Photomicroscope IIIRS, Zeiss, West Germany) sur des coupes de peau verticales en congélation de 10  $\mu\text{m}$  à 15  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, réalisées à l'aide d'un cryomicrotome (Cryostat Bright, Bright Instrument Company Limited).

40 Les résultats obtenus sont les suivants :

45 - les microsphères de 24  $\mu\text{m}$  de diamètre restent localisées sur la surface de la peau sans y pénétrer ;  
 - les microsphères de 9  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre ont tendance à se rassembler autour des canaux folliculaires ;  
 - les microsphères de 7  $\mu\text{m}$  ont pu être localisées de façon sélective à l'intérieur des follicules sébacés ;  
 - les microsphères de 1  $\mu\text{m}$  à 3  $\mu\text{m}$  ont tendance à pénétrer aussi bien dans la couche cornée que dans

les follicules.

Essai C :

5

Des essais ont été effectués pour mettre en évidence la relation entre la taille des microsphères et leur pénétration dans la couche cornée et les follicules chez le rat.

Ces essais ont utilisé des microsphères de poly- $\beta$ -alanine on a testé trois échantillons ayant respectivement des diamètres moyens d'environ 2  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$  et 12  $\mu\text{m}$ .

10

Les microsphères utilisées sont préparées par réticulation de la poly- $\beta$ -alanine à l'aide de glutaraldéhyde. Cette synthèse est décrite dans le brevet français 2530250. Ces microsphères sont ensuite rendues fluorescentes par une réaction intermédiaire de l'hexaméthylènediamine sur les fonctions aidéhydiques résiduelles, présentes à leur surface, suivie d'une réaction avec le chlorure de dansyle. Les microsphères obtenues présentent une forte fluorescence verte, très homogène, en lumière ultra-violette. Ces microsphères ont les caractéristiques suivantes :

- échantillon 1 : diamètre =  $1,79 \pm 0,86 \mu\text{m}$  (90% au-dessous de 2,9  $\mu\text{m}$ ) ;
- échantillon 2 : diamètre =  $4,8 \pm 1,1 \mu\text{m}$  (90 % au-dessous de 6,1  $\mu\text{m}$ ) préparé selon l'Exemple 1 ;
- échantillon 3 : diamètre  $12,4 \pm 2,2 \mu\text{m}$  (90 % au-dessous de 15,1  $\mu\text{m}$ ).

15

Ces mesures de tailles ont été déterminées par la technique d'analyse d'image en fluorescence sur un appareil "QUANTIMET 520" commercialisé par la Société "CAMBRIDGE INSTRUMENTS CO".

20

Le protocole d'application utilisé est le suivant : après anesthésie au pentobarbital (dose 30 mg/kg), des sites d'application de 5  $\text{cm}^2$  sont délimités par une rondelle en plastique collée sur le dos du rat nu femelle ICO (poids moyen 170-180g). Les différentes suspensions sont appliquées durant 2 heures, à raison de 5 à 10 mg/cm<sup>2</sup>, à l'intérieur de ces sites. Afin de tester l'influence du massage sur la pénétration des microsphères de poly- $\beta$ -alanine dans les follicules sébacés, l'application est réalisée en comparant deux temps de massage : une minute et cinq minutes. L'animal est bandé pendant toute la durée de l'expérience, afin d'éviter tout contact avec la zone d'application. Au bout de 2 heures, l'excédent de produit n'ayant pas pénétré dans la peau est soigneusement enlevé avec un coton-tige ; on réalise ensuite trois applications très légères, à la surface de la peau, d'un morceau de ruban adhésif de dénomination commerciale "Transpore" (adhérant peu à la peau et ne provoquant pas de délamination de la couche cornée). Des biopsies des zones d'application sont prélevées (6 mm de diamètre) et congelées dans de l'azote liquide. La pénétration des microsphères dans les compartiments cornéen et folliculaire est alors mise en évidence au microscope optique à fluorescence sur des coupes de peau verticales en congélation, de 10  $\mu\text{m}$  à 15  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, réalisées au cryomicrotome.

25

Afin de tester l'influence du véhicule sur la pénétration des microsphères de poly- $\beta$ -alanine, celles-ci sont formulées, à la concentration de 10 % en poids, dans les véhicules suivants :

	1) Gel aqueux ayant la formulation suivante :	
40	Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale "Carbopol 940" par la Société "Goodrich BF"	0,4g
	Soude (solution aqueuse à 10% en poids)	2,0g
	Eau	q.s.p
45		100,0g
	2) Véhicule eau-silicone constitué de :	
50	Eau	5,0g
	Huile de silicone vendue par la Société "Dow Corning" sous la référence "Q2-3225c"	q.s.p
		100,0g

Les résultats sont les suivants :

55 a) en suspension dans le gel aqueux, les microsphères de 2  $\mu\text{m}$  de diamètre pénètrent dans les différentes assises de la couche cornée ainsi qu'à l'intérieur des canaux folliculaires. Les microsphères de 5  $\mu\text{m}$  sont rarement présentes dans la couche cornée, après une minute de massage, et se localisent plutôt à l'entrée des canaux folliculaires ; cette tendance à pénétrer les follicules est un peu plus prononcée après 5 minutes de massage. Les microsphères de 12  $\mu\text{m}$  de diamètre ne pénètrent ni dans la couche cornée ni

dans les canaux folliculaires.

5 b) le véhicule eau-silicone a une influence sur la pénétration des microsphères de 2  $\mu\text{m}$  : celles-ci sont plus nombreuses à l'intérieur des follicules sébacés et présentent une répartition uni forme dans la couche cornée. Par contre, avec ce véhicule, on ne trouve pratiquement pas de microsphères de 5  $\mu\text{m}$  dans la couche cornée : elles sont localisées très profondément dans les follicules au voisinage des glandes sébacées ; le massage a également, dans ce cas, une influence favorable sur la pénétration des microsphères dans le compartiment folliculaire. Comme dans le cas du gel aqueux, les microsphères de 12  $\mu\text{m}$  de diamètre ne pénètrent ni dans la couche cornée, ni dans les follicules.

10 Les exemples 1 à 6 ci-après décrivent des procédés de fabrication de microsphères de poly- $\beta$ -alanine fluorescentes ou chargées de produits actifs et ayant le diamètre désiré.

Exemple 1

15 Préparation de microsphères de poly- $\beta$ -alanine fluorescentes

20 Etape A : Préparation des sphères de poly- $\beta$ -alanine en suspension.

25 Dans un réacteur de 3 litres muni d'un agitateur de type à ancre d'un diamètre de 90 mm, d'une arrivée d'azote, d'une ampoule d'addition et d'une tête de colonne à distiller, on introduit : 1125g de toluène, 444g de tert-butanol et 0,75g de copolymère (octadécène / anhydride maléïque) (vendu sous la dénomination commerciale "PA-18" par la Société "GULF"). Après chauffage de ce mélange à 70 °C, on ajoute 150g d'acrylamide. On porte alors la température à 100 °C et on distille 90ml du mélange azéotrope (eau/toluène/tert-butanol). Après la fin de la distillation, on refroidit le mélange réactionnel à 80 °C, et on ajuste la vitesse d'agitation à 600t/min. On ajoute alors en 10 minutes une solution de 3,36g de tert-butylate de potassium dans 62 g de tert-butanol. L'ampoule d'addition est rincée par 75g de toluène. Après agitation pendant 5 heures à 80 °C, on laisse revenir à température ambiante. On ajoute ensuite, 30 goutte à goutte, au mélange 11,25ml d'acide chlorhydrique concentré.

Etape B. Réticulation des sphères de poly- $\beta$ -alanine.

35 A la suspension de microsphères de poly- $\beta$ -alanine ainsi obtenue, on ajoute, en 30 minutes, sous une agitation à 600t/min et à une température de 50 °C, 42g d'une solution aqueuse à 25 de glutaraldéhyde. Après avoir maintenu l'agitation pendant 4 heures à cette température, on laisse revenir la suspension à température ambiante.

40 Après décantation, les solvants surnageants sont éliminés et les microsphères sont lavées deux fois par 500 ml d'éthanol. L'essorage après chaque lavage est effectué par centrifugation à 3.500 t/min. Un lavage par 15 litres d'eau est ensuite effectué en continu, puis l'eau est éliminée jusqu'à un volume final de mélange de 600 ml.

45 La poly- $\beta$ -alanine réticulée est ensuite séchée par lyophilisation et l'on obtient 135g d'une poudre blanche, dont le diamètre des microsphères est en moyenne de  $4,80 \pm 1,1 \mu\text{m}$ , déterminé par la technique d'analyse d'images sur un appareil "QUANTIMET 520" commercialisé par la Société "CAMBRIDGE INSTRUMEHTS CO".

Etape C: Réaction avec le diamino-1,6 hexane

50 A une suspension de 20g des sphères de poly- $\beta$ -alanine obtenues dans l'étape B dans 100g d'eau, on ajoute 20g de diamino-1,6 hexane. On laisse sous agitation pendant 24 heures à la température ambiante, puis on essore sur verre fritté n° 4 enfin, on lave à l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage soient à un pH neutre.

55

Etape D : Fixation du produit fluorescent.

Les microsphères obtenues dans l'étape C sont mises en suspension dans 80 ml de solution tampon pH = 8,9 (270 ml de solution NaHCO<sub>3</sub> Ø,1 M amenés à pH = 8,9 par addition d'environ 30 ml de solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Ø,1 M). Dans cette suspension, on introduit 2g de chlorure de dansyle en solution dans 80g d'acétone. Le mélange est chauffé pendant 10 minutes au reflux du solvant, puis essoré sur verre fritté n° 4, enfin lavé à l'acétone jusqu'à disparition de toute trace de chlorure de dansyle dans le solvant de lavage contrôlé par détection U.V. à 250 nm. Les sphères sont d'abord séchées à l'air puis sous pression réduite à la température ambiante. La couleur finale ces microsphères est jaune clair.

10 Exemple 2

Préparation de microsphères de poly-β-alanine chargées de peroxyde de benzoyle

15 Etape A : Préparation de sphères de poly-β-alanine en suspension.

Cette étape est identique à l'étape A de l'exemple 1.

20 Etape B : Réticulation des microsphères de poly-β-alanine

A une suspension de microsphères de poly-β-alanine obtenue à l'étape A, maintenue sous vive agitation (600t/mn) et à une température de 50 °C, on ajoute régulièrement, en 15 minutes, 18g de solution aqueuse à 25 en poids de glutaraldéhyde. Après avoir maintenu l'agitation pendant 4 heures à cette température, on laisse revenir la suspension à température ambiante. Après décantation, les solvants surnageants sont éliminés et les microsphères sont lavées deux fois par 500 ml d'éthanol. L'essorage, après chaque lavage est effectué par centrifugation (3500t/min). Un lavage par 15 litres d'eau est ensuite effectué en continu puis l'eau est éliminée jusqu'à un volume final de mélange de 600 ml. Le polymère gonflé est enfin séché par lyophilisation et l'on obtient 132g de poudre blanche, dont le diamètre des microsphères est en moyenne de 4,05 ± 2,02 µm, mesuré selon la même méthode qu'à l'Etape B de l'exemple 1.

35 Etape C: Réduction des fonctions aldéhydes résiduelles.

A 150g de microsphères de poly-β-alanine réticulée obtenues à l'étape B, on ajoute 2,2 litres d'eau et on homogénéise par agitation. Après refroidissement à une température comprise entre 5 et 10 °C, on ajoute lentement une solution refroidie de borohydrure de sodium dans l'eau (5,2g de NaBH<sub>4</sub> dans 600ml d'eau refroidie à 5 °C). On maintient le milieu réactionnel entre 5 et 10 °C pendant 5 heures puis on amène le pH à 7 par addition d'acide acétique.

Après centrifugation du mélange et dispersion du résidu solide dans 450 ml d'eau, on le soumet à un lavage en continu par 5 litres d'eau (lavage en cellule "AMICON" équipée de filtre DIAPOR 0,2µm, pression 2 bars, agitation durant la totalité du lavage). Les microsphères hydratées sont ensuite séchées par lyophilisation. L'absence de coloration en présence du réactif de Schiff permet de conclure que les fonctions aldéhydes résiduelles ont été réduites. Après analyse, le diamètre des microsphères est identique à celui des microsphères de départ.

50 Etape D : Introduction du produit actif.

On dissout 44,5 g de peroxyde de benzoyle (à 75 % en poids) dans un mélange composé de 1125g d'acétone et de 375g d'eau ; puis 50g des microsphères préparées dans l'étape C sont mises en suspension dans cette solution. La suspension est concentrée à l'évaporateur rotatif, sous pression réduite, à une température ne dépassant pas 35 °C, jusqu'à un poids total de 262g de suspension.

La teneur de la suspension obtenue en peroxyde de benzoyle est de 9,1 % en poids.

Exemple 3Préparation de microsphères de poly- $\beta$ -alanine chargées de nicotinate de benzyle.

5

Etapes A à C : Préparation des microsphères.

Les étapes A à C sont effectuées comme dans l'exemple 2.

10

Etape D : Introduction du produit actif.

On dissout 2 g de nicotinate de benzyle dans un mélange composé de 40 g d'eau et de 40 g d'éthanol ;  
 15 puis 10 g de microsphères préparées à l'étape C sont mis en suspension dans cette solution. La suspension est maintenue sous agitation pendant 2 heures, puis l'éthanol est éliminé à l'évaporateur rotatif, la température étant maintenue à une valeur inférieure à 35 °C. Enfin, les microsphères sont séchées par lyophilisation.

20

Exemple 4Préparation de microsphères de poly- $\beta$ -alanine chargées de nicotinate de benzyle.

25

Les étapes A à C sont effectuées comme dans l'exemple 1 et l'étape D d'introduction de nicotinate de benzyle, comme produit actif, comme dans l'exemple 3.

30

Exemple 5Préparation de microsphères de poly- $\beta$ -alanine chargées d'acide rétinoïque.

35

Etapes A à C : Préparation des microsphères.

Les étapes A à C sont effectuées comme dans l'exemple 2.

40

Etape D : Introduction du produit actif.

On dissout 15 mg de butyl hydroxy toluène (antioxydant) dans 30 g de propylène glycol-1,2, à une température de 30 °C. A température ambiante, 24 mg d'acide rétinoïque sont dissous dans 10 g du mélange obtenu ci-dessus, sous argon et à l'abri de la lumière. La solution obtenue est filtrée à l'aide de filtres "Millipore" Ø,2  $\mu$ m. 5 g des microsphères préparées dans l'étape C sont mises en suspension dans cette solution à l'abri de la lumière et sous courant d'argon. Le mélange est réalisé à l'aide d'une spatule. Après deux heures d'absorption, une poudre jaune est obtenue. Le dosage de l'acide rétinoïque dans le spectrophotomètre ( $\lambda = 358,8$  nm), après désorption du principe dans du diméthylsulfoxyde.

50 Concentration théorique : Ø,16 %,  
 Concentration calculée : Ø,157 %

55

Exemple 6 : Préparation de microsphères de poly- $\beta$ -alanine chargée de chlorhydrate de clonidineEtapes A à C : Préparation des microsphères

Les étapes A et C sont effectuées comme dans l'exemple 2.

Etape D : Introduction du produit actif.

5

On dissout 37,5 mg de chlorhydrate de clonidine dans d'eau à l'abri de la lumière, puis 3g de microsphères préparées à l'étape C sont ajoutées à 12g de la solution précédente. Le mélange est réalisé à l'aide d'une spatule. Après 2 heures d'absorption, on obtient une poudre blanche. Les microsphères sont alors séchées par lyophilisation. Le dosage du chlorhydrate de clonidine, dans le produit fini, est réalisé par analyse HPLC, après désorption du principe actif.

10 Concentration calculée : 1 %

Exemple 7 : Préparation de microsphères de poly- $\beta$ -alanine chargées de minoxidil.

15

Etapes A à C : Préparation des microsphères.

Les étapes A et C sont effectuées comme dans l'exemple 2.

20

Etape D : Introduction du produit actif.

Dans un mélange composé de 75g d'éthanol et 75g d'eau, 2g de Minoxidil sont dissous à 30 °C. Dans 25 cette solution, on introduit 8g de sphères de poly- $\beta$ -alanine obtenues suivant l'étape C. Le mélange est agité pendant 1 heure à l'évaporateur rotatif, puis on évapore le solvant jusqu'à l'obtention d'un gel. Le gel est congelé sous agitation, puis lyophilisé.

Concentration calculée : 11,6 % (par dosage UV à 230nm après mise en suspension dans de l'éthanol).

30

Exemple 8 : Préparation de microsphères de corps gras chargées d'acide rétinoïque.

35 Etape A : Préparation de la solution de principe actif.

200mg d'acide all-trans rétinoïque sont dissous à l'abri de la lumière, dans 5 ml de dichloro-1,2-éthane.

40

Etape B : Enrobage du principe actif dans des microsphères de corps gras.

Dans un réacteur en acier inoxydable, muni d'une arrivée d'azote et équipé d'un agitateur magnétique et d'une plaque chauffante, on introduit : 4,75g de tristéarine et 250mg de monostéarate de glycérol. Le 45 mélange est réalisé par agitation à la température de 80 °C. Puis on ajoute, en absence de lumière, la solution de principe actif préparée dans l'étape A. Le mélange obtenu est maintenu sous agitation à 80 °C puis insufflé, sous une pression d'azote de 7 bars, dans une buse de pulvérisation raccordée au réacteur Appareil "1/4 JCO-SS-SU.E15B-SS", EMANI). Les microsphères constituées par l'enrobage d'acide rétinoïque dans le mélange de corps gras tristéarine-monostéarate de glycérol, sont alors formées en aval de 50 cette buse de pulvérisation à l'intérieur d'un caisson de filtration (longueur : 85cm), puis collectées sur une grille (Millipore, 24cm de diamètre, de préférence, "1 YY3Ø 293 58"). On obtient une poudre de couleur jaune. La teneur en acide rétinoïque des microsphères obtenues est de 2,78 % en poids. Le diamètre des microsphères, déterminé par analyse d'image (appareil MOP-VIDEOPLAN, Kontron), est de 4,43 ± 1,08  $\mu$ m.

55 Les exemples 9 à 18 ci-dessous, concernent la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques à partir des microsphères chargées en produit actif préparées dans les exemples 2 à 8.

Exemple 9 : Préparation de microsphères de poly(lactide-co-glycolide) chargées en acide 6-[3-(1-adamantyl 4-méthoxyphényle)] 2-naphtoïque

0,5 g de poly(lactide-co-glycolide) vendu par la société "DUPONT" sous la dénomination commerciale de "MEDISORB 5050 DL" et 5 mg d'acide 6-[3-(1-adamantyl 4-méthoxyphényle)] 2-naphtoïque sont solubilisés dans 15 ml de chlorure de méthylène. La solution organique obtenue est émulsionnée sous agitation mécanique (2000 tr/min) dans 100 ml d'un gel aqueux contenant 0,3 g d'hydroxypropylcellulose vendu par la société "AQUALON" sous la dénomination commerciale de "KLUCEL HF". L'agitation mécanique est maintenue pendant 2 heures, ce qui permet l'évaporation progressive et totale du chlorure de méthylène.

Les microsphères obtenues sont récupérées, lavées trois fois avec de l'eau distillée et lyophilisées. La distribution de taille des microsphères obtenues par cette méthode est analysée au microscope. Le diamètre des sphères est compris entre 1 et 15  $\mu\text{m}$ , avec une taille moyenne de 5  $\mu\text{m}$  plus de 80 % des microsphères ont un diamètre compris entre 3 et 10  $\mu\text{m}$ .

On contrôle l'encapsulation de la façon suivante :

- 1) l'observation des microsphères en microscopie optique (fluorescence) montre des sphères fluorescentes et l'absence de cristaux libres de principe actif.
- 2) l'observation en microscopie électronique confirme l'absence de cristaux à l'extérieur des sphères ainsi que l'absence de cristaux à la surface des sphères.

Pour évaluer le taux d'encapsulation du principe actif dans les microsphères, on extrait un échantillon des microsphères ci-dessus obtenues (100 mg) par du tétra-hydrofurane (5 ml) ; puis on filtre ; le filtrat est analysé par chromatographie liquide à haute performance : le taux d'encapsulation de l'acide 6-[3-(1-adamantyl 4-méthoxyphényle)] 2-naphtoïque est de 0,75 %

Exemple 10 : Préparation de microsphères de poly(lactide-co-glycolide) chargées en acide rétinoïque

Des microsphères chargées en acide rétinoïque peuvent être obtenues avec le même procédé de préparation qu'à l'exemple 9 : les 5 mg d'acide 6-[3-(1-adamantyl 4-méthoxyphényle)] 2-naphtoïque sont alors remplacés par 2 mg d'acide rétinoïque.

Exemple 11 : Préparation de microsphères de triglycérides chargées en N-benzylphénylacétoxy-acétamide

Des microsphères sont préparées à partir de triglycérides, à savoir une huile de palme hydrogénée commercialisée sous le nom de "SOFTISAN 154" par la société "DYNAMIT NOBEL", par un procédé d'atomisation à l'aide d'un ensemble de pulvérisation sous pression.

Dans un réacteur en acier inoxydable thermostaté, le triglyceride et le principe actif, à savoir le N-benzyl phényl acétoxyacétamide à 15 % en poids par rapport au poids de triglycérides, sont fondus à 90 °C sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière. Le mélange fondu est poussé par de l'azote (pression de  $0,5 \cdot 10^2$  kPa) jusqu'à la buse à un certain débit et l'atomisation est réalisée au niveau de la buse sous pression d'azote (pression de  $3 \times 10^2$  kPa).

La pulvérisation est réalisée dans une cuve en acier inoxydable étanche, possédant un gradient de température, d'environ -150 °C en bas à 20 °C en haut. Ce gradient est créé par introduction préalable d'azote liquide au fond de la cuve.

De façon générale, en fonction du type de buse choisi, la pression d'azote de pulvérisation et le débit du liquide conditionnent le diamètre moyen des sphères obtenues. Ainsi, plus le débit est faible, plus les gouttelettes en sortie de buse et, par conséquent, les microsphères au bas de la cuve sont petites. D'autre part, plus la pression de pulvérisation est forte, plus les sphères ont un diamètre faible et une distribution en taille homogène.

Dans cet exemple, des microsphères régulières sont obtenues sans cristaux libres de principe actif visibles au microscope. Le diamètre des sphères varie de 1 à 15  $\mu\text{m}$ , avec un diamètre moyen inférieur à 10  $\mu\text{m}$ . Le taux de principe actif incorporé, dosé par chromatographie en phase liquide à haute performance, a été évalué à 15 %.

55

Exemple 12

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Suspension d s microsphères préparée suivant l'exemple 2 ..... 262 g  
 Eau q.s.p. ..... 900 g  
 Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale "Carbopol 940" par la Société Goodrich BF ..... 3,6 g  
 Soude q.s.p. ..... pH = 7

Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés antiacnéiques.

### Exemple 13

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Suspension des microsphères préparée suivant l'exemple 2 ..... 262 g  
Eau g.s.p. ..... 445 g

Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés antiacnéiques.

### Exemple 14

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

Suspension des microsphères préparée suivant l'exemple 2 ..... 262 g  
 Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale "Carbopol 940" par la Société "Goodrich BF" ..... 22 g  
 Eau q.s.p. ..... 4,4Kg  
 Soude q.s.p. ..... pH = 7

Cette préparation appliquée sur la peau, par passage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour (10-20 g) a été d'une efficacité antiseptique et antiseptique.

### Exemple 15

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

**Microsphères préparées suivant**  
**l'exemple 3 ..... 1 g**  
**Acide polyacrylique réticulé vendu**  
**sous la dénomination commerciale**  
**"Carbopol 940" par**  
**la Société "Goodrich BF" ..... 0,4 g**  
**Eau q.s.p. ..... 100 g**  
**Soude q.s.p. ..... pH = 7**

15 Cette préparation appliquée, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, sur certaines parties du corps, par exemple les seins, contribue à leur raffermissement.

Exemple 16

20 On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

**Microsphères préparées suivant**  
**l'exemple 4 ..... 1,2 g**  
**Acide polyacrylique réticulé vendu**  
**sous la dénomination commerciale**  
**"Carbopol 940" par**  
**la Société "Goodrich BF" ..... 0,4 g**  
**Eau q.s.p. ..... 100 g**  
**Soude q.s.p. ..... pH = 7**

35 Cette préparation appliquée, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, sur certaines parties du corps, par exemple le cou, contribue à leur raffermissement.

Exemple 17

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- **Microsphères obtenues à**
- **l'Exemple 5 ..... 33 g**
- **Huile de silicone vendue par la**
- Société "Prolabo" sous la référence**
- "Rhodorsil RTV 70141" q.s.p. ..... 100 g**

55 Cette préparation appliquée, sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés anti-acnéiques.

Exemple 18

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- **Microphères obtenues à**
- l'Exemple 5 .....** 33 g
- **Huile de silicone vendue par la Société "Dow Corning" sous la référence "DC 344" q.s.p. .....** 100 g

Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés anti-acnéiques.

Exemple 19

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- **Microsphères obtenues à**
- l'Exemple 6 .....** 30 g
- **Dérivés cellulaires vendus sous la dénomination commerciale "Klucel" par la Société "Hercules".** 1,5 g
- **Eau q.s.p. .....** 100 g

Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 2 à 3 semaines, a d'excellentes propriétés antihypertensives.

Exemple 20

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- **Microsphères obtenues à**
- l'Exemple 7 .....** 17,24 g
- **Dérivés cellulaires vendus sous la dénomination commerciale "Klucel" par la Société "Hercules".** 1,66 g
- **Eau .....** 16,22 g
- **Propylèneglycol q.s.p. .....** 100 g.

On applique ce gel deux fois par jour sur un cuir chevelu ayant subi une chute des cheveux importante. Après 3 mois de traitement, à raison de 1 ml par application, on observe une amélioration significative.

Exemple 21

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- Microsphères obtenues à l'Exemple 8 ..... 1,8 g
- Dérivés cellulosaques vendus sous la dénomination commerciale "Klucel" par la Société "Hercules" 1,47 g
- Eau q.s.p. ..... 100 g.

10 Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés antiacnéiques.

15 Exemple 22

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- Microsphères préparées suivant l'exemple 9..... 15 g
- Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination

- "CARBOPOL 940" par la société
- "GOODRICH BF"..... 0,4 g
- Eau.....q.s.p..... 100 g
- Soude.....q.s.p..... pH = 7

35 Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés anti-acnéiques.

40 Exemple 23

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

- Microsphères préparées suivant l'exemple 10..... 5 g
- Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination
- "CARBOPOL 940" par la société
- "GOODRICH BF"..... 0,4 g
- Eau.....q.s.p..... 100 g
- Soude.....q.s.p..... pH = 7

55 Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour

pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés antiacnéiques.

Exemple 24

5

On prépare un gel en procédant au mélange des ingrédients suivants :

10

- Microsphères préparées suivant l'exemple 11..... 20 g
- Acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la société "GOODRICH BF"..... 0,4 g
- Eau..... q.s.p..... 100 g
- Soude ..... q.s.p..... ph = 7

15

20 Cette préparation appliquée sur la peau,

25 Cette préparation appliquée sur la peau, par massage jusqu'à pénétration complète, deux fois par jour pendant 30 jours, a d'excellentes propriétés anti-inflammatoires.

26

**Revendications**

30 1 - Composition pharmaceutique ou cosmétique pour application topique, contenant, dans un véhicule approprié, des microsphères de polymères ou de corps gras de point de fusion supérieur à 50 °C chargées d'au moins un produit actif, caractérisée par le fait qu'au moins en poids des microsphères ont un diamètre compris entre 3 µm et 10 µm.

35 2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le polymère est choisi dans le groupe formé par les polymères à base de styrène, les polymères à base de  $\beta$ -alanine, les polymères dérivés de l'acide acrylique ou méthacrylique, les polyesters dérivés de l'acide lactique et/ou glycolique, les protéines réticulées, et les protéines coagulées par la chaleur.

40 3 - Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que le polymère est à base de poly- $\beta$ -alanine.

45 4 - Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que le polymère est un polyester dérivé de l'acide lactique et/ou glycolique.

50 5 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le corps gras est choisi dans le groupe formé par les alcools gras et les dérivés d'alcools et d'acides gras.

55 6 - Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le corps gras a un point de fusion compris entre 50 °C et 100 °C.

60 7 - Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le produit actif est choisi dans le groupe formé par les agents de traitement de l'acné, les agents de raffermissement de la peau, les agents de traitement des cheveux, les antifongiques, les astringents, les antibiotiques, les antiviraux, les antihypertenseurs, les antiangineux, les vasodilatateurs, les agents de traitement des maladies cardiovasculaires, les agents anti-inflammatoires, les anti-allergènes, les antiprurigineux, les facteurs de croissance de nature peptidique ou protéinique, les neurostimulants, les agents antidépresseurs, les composés naturels utilisés en recherche neurobiologique, les anesthésiants et les stéroïdes hormonaux.

75 8 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme agent de traitement de l'acné, elle contient la vitamine A, l'acide rétinoïque ou un de ses dérivés, ou le peroxyde de benzoyle.

90 9 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle contient, comme agent anti-chute ou de repousse des cheveux, le minoxidil et, comme agent antiséborrhéique, la S-carboxyméthylcystéine ou l'octopirox.

95 10 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme antifongique, elle contient la nystatine ou l'éconazole.

11 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme astringent, elle contient le chlorure d'aluminium.

12 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme antibiotique, elle contient l'érythromycine ou la tétracycline.

5 13 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme agent anti-viral, elle contient la vidarabine.

14 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme antihypertenseur, elle contient le chlorhydrate de clonidine.

10 15 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme vasodilatateur, elle contient de la bradikynine.

16 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme agent de traitement des maladies cardio-vasculaires, elle contient un peptide du groupe des tachykinines, en particulier la "substance P".

17 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme agent anti-inflammatoire, elle contient l'aspirine ou l'hydrocortisone ou ses dérivés.

15 18 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme antiallergène, elle contient un chromoglycate.

19 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme antiprurigineux, elle contient un dérivé de la phenothiazine.

20 20 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme facteur de croissance de nature peptidique, elle contient le facteur de croissance épidermique (EGF).

21 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme neurostimulant, elle contient la caféine ou la théophylline.

22 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme antidépresseur, elle contient un sel de lithium.

25 23 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme composé naturel utilisé en recherche neurobiologique, elle contient la capsaïcine.

24 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme anesthésiant, elle contient la lidocaïne ou la procaine.

30 25 - Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait que, comme agent-antiangineux, elle contient la nitroglycérine.

26 - Composition selon l'une des revendications 1 à 25, caractérisée par le fait que le véhicule est un véhicule aqueux, lipophile ou non, ou une huile.

27 - Composition selon l'une des revendications 1 à 26, caractérisée par le fait que le véhicule est sous forme de liquide, de gel, de crème, de pâte, de pommade ou de poudre sèche.

35 28 - Composition selon l'une des revendications 26 ou 27, caractérisée par le fait que le véhicule est un véhicule aqueux non lipophile constitué par une solution hydroalcoolique.

29 - Composition selon l'une des revendications 26 ou 27, caractérisée par le fait que le véhicule est un véhicule aqueux lipophile constitué par une solution aqueuse de silicones.

40 30 - Composition selon l'une des revendications 26 à 29, caractérisée par le fait que le véhicule est un véhicule aqueux contenant un agent gélifiant.

31 - Composition selon l'une des revendications 26 ou 27, caractérisée par le fait que le véhicule est une huile constituée par un triglycéride d'acides gras en C8-C10 ou un mélange de plusieurs de ces triglycérides, de la vaseline, de l'huile de vaseline ou de la lanoline.

45 32 - Composition selon l'une des revendications 1 à 31, caractérisée par le fait qu'elle contient de 1 % à 40 % en poids de microsphères, dont au moins 80 % ont des diamètres compris entre 3 et 10  $\mu\text{m}$ .

33 - Composition selon l'une des revendications 1 à 32, caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,05 % à 60 % en poids de produit actif.



EP 89 40 3488

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D, P X	EP-A-0 316 054 (SHISEIDO CO. LTD) * Page 2, ligne 1 - page 4, ligne 54; page 5, lignes 25-28; page 34, exemples 4-3; page 35, exemples 4-6 *	1,2,7- 33	A 61 K 9/16 A 61 K 7/00
D, X	EP-A-0 211 298 (DE SOTO INC.) * En entier; en particulier page 6, lignes 12-16 *	1,2,7, 27	
D, X Y	FR-A-2 218 086 (SCHERING AG) * En entier; en particulier exemples 1,5,10 *	1,2,7, 26-33 3-6	
D, Y	FR-A-2 530 250 (L'OREAL) * En entier *	3	
Y	P. BURI et al.: "Formes Pharmaceutiques Nouvelles", 1985, Technique et Documentation (Lavoisier), Paris, FR * Page 629 *	4-6	
	-----		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A 61 K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	29-03-1990	BENZ K.F.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**